UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1954 — N° 226

ESSAI DE PRÉVENTION DU SYNDROME RÉACTIONNEL EXPÉRIMENTAL PAR LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE, LE 4.560 R. P. ET LA CORTISONE

(Travail du Laboratoire de Physiologie
de la Faculté de Médecine de Bordeaux)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 10 Décembre 1954

PAR

Edmond-Albert ARRIGHI

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE MÉDECINE AÉRONAUTIQUE
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE BIOLOGIE APPLIQUÉE A L'ÉDUCATION PHYSIQUE
ET AUX SPORTS
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE MÉDECINE LÉGALE

Né à Toulon (Var), le 19 Mai 1929.

Examinateurs de la Thèse

MM.	FABRE, professeur.....	*Président*
	DERVILLÉE, professeur.....	*Juges*
Mlle	ROUGIER, maître de conférences agrégé....	
M.	RIGAUD, maître de conférences agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1954 — N° 226

ESSAI DE PRÉVENTION DU SYNDROME RÉACTIONNEL EXPÉRIMENTAL PAR LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE, LE 4.560 R. P. ET LA CORTISONE

(Travail du Laboratoire de Physiologie
de la Faculté de Médecine de Bordeaux)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 10 Décembre 1954

PAR

Edmond-Albert ARRIGHI

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE MÉDECINE AÉRONAUTIQUE
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE BIOLOGIE APPLIQUÉE A L'ÉDUCATION PHYSIQUE ET AUX SPORTS
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE MÉDECINE LÉGALE

Né à Toulon (Var), le 19 Mai 1929.

Examinateurs de la Thèse

MM.	FABRE, professeur.....	*Président*
	DERVILLÉE, professeur.....	*Juges*
Mlle	ROUGIER, maître de conférences agrégé....	*Juges*
M.	RIGAUD, maître de conférences agrégé.....	*Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J.TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE

	MM.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER / QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN / LENG-LÉVY / MORETTI / LAVIGNOLLE
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DEPAULIS
Obstétrique	CHASTRUSSE / FAUGÈRE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER / PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIE
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA MARRAINE,

MADEMOISELLE BERTHE VINCENT

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Sa vie, toute de droiture, de travail et d'honnêteté, restera pour moi un exemple.

— — —

A MA MÈRE

Je lui dois tout.
Que ce modeste travail lui apporte un faible témoignage de mon profond amour filial et de ma reconnaissance infinie pour tous les sacrifices qu'elle a consentis pour moi.

A MA SŒUR

Avec ma profonde tendresse.

A MON FRÈRE

Nos joies et nos peines furent communes au cours de ces six années d'études.
En gage de notre parfaite union et de notre grande affection.

A MON PARRAIN, MONSIEUR EDMOND VINCENT

Avec toute ma reconnaissance et
ma profonde affection.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE
ET COLONIALE

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR BENELLI

MÉDECIN PRINCIPAL DE LA MARINE

PROFESSEUR A L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

PROFESSEUR AGRÉGÉ DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse. Il nous a guidé pas à pas dans son élaboration. Sans cesse il nous a prodigué ses conseils, et c'est toujours avec sourire et amabilité qu'il nous a accueilli. L'amitié qu'il nous a témoignée nous a profondément touché.

Nous lui exprimons ici notre très profonde et respectueuse reconnaissance.

A NOS PROFESSEURS

DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT PRÊTÉ UN AMICAL

CONCOURS DANS LA RÉALISATION DE CE TRAVAIL

A Monsieur le Médecin Général de 1re Classe TABET

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
SPÉCIALISTE DES HÔPITAUX MARITIMES
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
COMMANDEUR DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE
OFFICIER DU MÉRITE MARITIME

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe CONSTANS

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
SPÉCIALISTE DES HÔPITAUX MARITIMES
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE 1939-1945

A NOS JUGES

MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE 1re CLASSE RIGAUD

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ D'ANATOMIE

PROFESSEUR AGRÉGÉ DES ÉCOLES DE MÉDECINE NAVALE

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX DE LA MARINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER D'ACADÉMIE

Nous sommes très sensible à l'amitié et à la confiance qu'il nous a toujours témoignées.

Nous lui exprimons notre reconnaissance pour tout ce qu'il a fait si gentiment pour nous, et le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

MADEMOISELLE LE DOCTEUR G. ROUGIER

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ DE PHYSIOLOGIE

OFFICIER D'ACADÉMIE

Vous avez bien voulu contribuer à ce travail. Souvent nous avons eu recours à vos conseils, et votre accueil fut toujours particulièrement sympathique, nous ne l'oublierons pas.

Avec nos sincères remerciements, qu'elle soit assurée de notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DERVILLÉE

PROFESSEUR DE MÉDECINE LÉGALE ET MÉDECINE DU TRAVAIL

MEMBRE DE LA COMMISSION INTERNATIONALE PERMANENTE POUR LA MÉDECINE DU TRAVAIL

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Hommage respectueux.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FABRE

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE

DIRECTEUR DE L'INSTITUT D'ÉDUCATION PHYSIQUE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE MILITAIRE

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Mon cher Maître,

Vous nous avez accueilli dans votre laboratoire où, durant trois années, vous nous avez donné le meilleur de votre enseignement. Auprès de vous nous avons pris le goût de la recherche scientifique et appris à aimer la physiologie.

Que ce modeste travail soit le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

ESSAI DE PRÉVENTION
DU SYNDROME RÉACTIONNEL EXPÉRIMENTAL
PAR LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE
LE 4.560 R. P. ET LA CORTISONE

INTRODUCTION

« Lorsque dans la science nous avons émis une idée ou une théorie, nous ne devons pas avoir pour but de la conserver en cherchant tout ce qui peut l'appuyer et en écartant tout ce qui peut l'infirmer. »

Claude BERNARD.

Introduction à l'étude de la Médecine expérimentale, 1865.

Actuellement, dans le domaine de la pathologie, on tend de plus en plus à considérer deux faits qui sont étroitements liés l'un à l'autre. C'est, d'une part, la présence d'un phénomène lésionnel initial dont l'importance plus ou moins grande détermine déjà une partie de la gravité de la maladie, et, d'autre part, la réaction de l'organisme à cette agression, réaction qui contribue d'une façon plus ou moins importante et souvent prédominante à la réalisation de cette maladie. C'est ce que l'on peut résumer dans la formule :

lésion + réaction = maladie.

REILLY a particulièrement attiré l'attention sur les répercussions lésionnelles étendues et graves de certaines

agressions portant spécifiquement sur des formations neuro-végétatives et dans lesquelles on peut considérer que la réaction l'emporte de beaucoup sur la lésion initiale. Dans ce cas, la lésion n'est rien, la réaction est tout. Il faut empêcher la réaction de se produire.

Nous ne reprendrons pas en détail les caractères anatomiques du syndrome d'irritation de Reilly qui ont été exposés par les auteurs et dont l'historique se retrouve dans la thèse de Merceron (Bordeaux, 1952). Nous soulignerons simplement l'existence de quelques faits surprenants, tels que la variabilité des lésions, l'inconstance de ces lésions et l'obscurité qui règne toujours sur le mécanismes physio-pathologique et pathogénique de ce syndrome.

Dans sa thèse, Merceron, à la lumière de certains faits, avait émis l'hypothèse que le lieu d'agression intervenait dans la topographie des lésions et que celles-ci, disséminées à distance, relevaient d'une réactivité viscéro-viscérale : toute modification survenant sur un organe entraînant *ipso facto* des modifications à distance sur d'autres organes qui peuvent devenir à leur tour le siège de lésions.

Cette conception mérite des travaux complémentaires. C'est pourquoi nous n'aborderons pas ce point particulier dans ce travail. Mais, par contre, nous essaierons de voir si l'on peut attribuer à un médiateur chimique les lésions constatées et dans ce cas quelle en est la nature. Dans ce but, nous avons fait appel à certaines drogues, susceptibles de prévenir l'apparition du syndrome. Par les caractères pharmacologiques des drogues utilisées, il était alors possible d'incriminer certains mécanismes comme responsables des phénomènes.

Notre travail, tout expérimental, peut être considéré comme une suite à la thèse de Merceron qui, après un historique complet de la question, étudiait les effets secondaires à une irritation et en déduisait une systéma-

tisation des zones réflexogènes avec quelques faits concernant le mécanisme de ces lésions.

*
**

Dans un premier chapitre, nous exposerons simplement nos résultats expérimentaux que nous interpréterons dans un second chapitre, avec un essai de discussion pathogénique. Enfin, dans un troisième et dernier chapitre, nous énoncerons les conclusions que nous pensons pouvoir tirer de cette étude.

CHAPITRE PREMIER

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

En 1952, a été étudié, au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Bordeaux, la susceptibilité de l'adventice de l'aorte abdominale à ses différents niveaux. Nous rappellerons que l'on obtient de la sorte des lésions viscérales à type de désordres capillaires, isolées ou, le plus souvent, multiples, prédominant habituellement sur le poumon ou le rein.

Reprenant cette expérimentation, nous nous sommes arrêté à la technique opératoire décrite antérieurement par notre camarade MERCERON (thèse Bordeaux, 1952).

Notre travail a porté sur le Lapin : l'irritation a été obtenue par l'injection sous adventitielle d'une solution d'huile de croton à 1 p. 100 dans la portion sous-rénale gauche de l'aorte abdominale. Les animaux ont été sacrifiés en général, au quatrième jour suivant l'intervention. Nous avons opéré ainsi 191 animaux, sur lesquels 68, servant de témoins dans l'étude physiopathologique du syndrome, n'ont pas subi d'autre intervention et constituent de ce fait la première partie de nos résultats expérimentaux.

I. — RÉPERCUSSIONS LÉSIONNELLES DES IRRITATIONS SOUS-ADVENTITIELLES DE L'AORTE ABDOMINALE.

Nous avons constaté, tout d'abord, que notre technique entraînait des lésions du même type que celles habituellement observées dans les irritations pratiquées sur d'autres formations végétatives. Ces lésions ne sont ni constantes ni uniformes; elles varient en effet, tant par le siège que par l'étendue. Sur 68 opérés, nous avons obtenu :

— 34 fois des lésions importantes;

— 24 fois des lésions moyennes;

— 10 fois une absence de lésions macroscopiquement appréciables.

En fait, l'histologie a montré que, très souvent, les lésions microscopiques existaient chez ces derniers animaux.

Nous décrirons essentiellement l'aspect macroscopique, puis microscopique, observé sur les animaux porteurs de lésions importantes.

Macroscopiquement :

Les lésions sont faites de congestion, d'œdème, d'hémorragies en nappe ou en foyers d'infarcissement de taille et de disposition variables; ces lésions étant, à des degrés divers, disséminées au sein des organes sans qu'il soit possible d'y saisir une systématisation. Nous nous sommes limité à l'étude des lésions pulmonaires, rénales, intestinales, hépatiques et surrénales, car ce sont ces organes qui nous sont apparus comme étant macroscopiquement les plus réactionnels.

Dans notre classification, nous ne retiendrons comme importante que les lésions pulmonaires caractéristiques

(lésions à distance), les lésions purement rénales ou intestinales pouvant être dues à une réaction de voisinage en rapport avec le siège de l'irritation.

Les lésions pulmonaires présentent deux types principaux :

— Parfois, les poumons sont gonflés d'œdème, turgescents, une mousse rosâtre sortant par la trachée; leur teinte est rosée, avec des piquetés hémorragiques affectant volontiers une disposition en bandes stratifiées.

— Parfois, le poumon, moins volumineux que dans le cas précédent, est infarci en totalité ou en partie par un épanchement sanguin de teinte rouge sombre ou noire selon l'ancienneté du processus.

Les lésions rénales peuvent prendre deux aspects :

— Le plus souvent, les reins sont congestifs, de teinte plus ou moins foncée, parfois presque noire, répartie uniformément sur la corticale et la médullaire. Ils saignent abondamment à la coupe et présentent dans certains cas, des hémorragies superficielles sous-capsulaires.

— Plus rarement, le rein est pâle, exsangue, d'une uniforme teinte mastic.

Les lésions intestinales prédominent au niveau de la portion initiale du colon. Ce sont des hémorragies sous-séreuses disséminées et d'importance variable.

On notera que, dans les minutes qui suivent l'injection d'huile de croton, on assiste à des spasmes intestinaux qui donnent à certains segments un aspect vermiculaire et exsangue, tandis que les mouvements de reptation de la masse intestinale sont fortement accentués.

Les lésions hépatiques et surrénales sont du type congestif. Mais elles ne sont pas constantes.

Le plus souvent, ces lésions n'entraînent pas spontanément la mort de l'animal. Dans quelques cas, assez rares cependant, la mort s'est produite dans les vingt-quatre

premières heures. On constate alors, en plus des lésions précédentes, une coagulation massive intra-cardiaque. Ce fait a été relevé notamment dans un cas où l'autopsie a été pratiquée dans les minutes qui ont suivi la mort.

Microscopiquement :

La notion de désordres essentiellement vasculaires se confirme.

Poumons : A ce niveau, on trouve des plages d'inondation alvéolaire, souvent parsemées de globules rouges, voire d'alvéolite hémorragique, alternant avec les zones emphysémateuses. Les parois alvéolaires sont considérablement épaissies par l'œdème. Les cellules alvéolaires sont tuméfiées, desquament et encombrent parfois la lumière de l'alvéole. Les capillaires inter-alvéolaires sont congestionnés et présentent une tuméfaction des noyaux de leur endothélium.

En outre, assez souvent, les artérioles sont spasmées : la lumière en est fortement rétrécie, irrégulière, ayant un aspect étoilé. Ce spasme artériolaire contraste avec la dilatation et la stase veineuse.

Reins : A ce niveau, les capillaires du glomérule sont dilatés et gorgés de globules rouges, de sorte que le floculus, augmenté de volume, occupe toute la lumière de la capsule. On retrouve également la turgescence des noyaux de l'endothélium des anses capillaires.

Les artérioles préglomérulaires, comme les artérioles pulmonaires, sont souvent spasmées, la lumière étant presque effacée et d'aspect étoilé.

Par ailleurs, la corticale est le plus souvent le siège d'une intense vaso-dilatation, parfois apparaissent des hémorragies inter-tubulaires par rupture probable des capillaires : le foyer hémorragique microscopique est alors directement limité par les parois tubulaires.

Ces lésions sont, on le voit, très comparables à celles

qui ont été décrites dans les irritations portant sur d'autres formations végétatives. Elles sont faites de congestions et d'hémorragies viscérales, traduisant l'existence d'une vaso-dilatation et d'une endothélite diffuse.

Il nous paraît cependant que, dans les descriptions classiques, l'accent n'a pas été mis suffisamment sur le spasme artériolaire auquel, cependant, on tend à faire jouer un rôle dans la pathogénie des lésions. On sait que, pour beaucoup d'auteurs, le trouble initial serait la vaso-constriction artériolaire responsable, par asphyxie, après un temps de latence, des lésions d'endothélite et de vaso-dilatation capillaire.

Nous ne discuterons pas ici les différents problèmes soulevés par ces constatations anatomiques. Il est probable que toute agression comporte une part plus ou moins importante de répercussions lésionnelles à distance, lesquelles peuvent, à leur tour, imprimer un cachet de gravité à l'agression originelle.

Nous retiendrons simplement de ces lésions, outre leur dissémination et leur diversité, le fait qu'elles revêtent toujours un type commun de désordre vasculaire.

II. — LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE DANS LA PRÉVENTION DU SYNDROME RÉACTIONNEL

Afin de préciser le rôle des médiateurs chimiques dans le mécanisme de ces lésions, nous avons entrepris une série d'expériences dont nous rapportons aujourd'hui les résultats.

Bien que l'histamine ne soit pas un médiateur normal du système nerveux végétatif, il était cependant tentant de lui attribuer un rôle important dans la production des lésions, du fait de ses propriétés pharmacodynamiques. Ce fut l'opinion de Tinel, dont certaines expériences tendaient à prouver une libération effective d'histamine.

Reilly et Cardin-Simon, Kourilsky et ses collaborateurs n'ont pas confirmé ces résultats et, par ailleurs, Reilly et Tardieu ont constaté l'inefficacité des anthihistaminiques de synthèse (Néo-antergan, 3.277 R.P., utilisés selon des modalités non précisées dans l'ouvrage de Tardieu).

Pour prévenir l'apparition des lésions, Laborit (1952), utilisant l'action combinée de l'atropine, du tétra-éthylammonium et d'un antihistaminique, médication poursuivie dans les jours suivant l'irritation, a obtenu des résultats constamment favorables.

⁂

Les antihistaminiques de synthèse sont des substances dont le caractère pharmacologique essentiel est de s'opposer aux phénomènes toxiques déclenchés chez l'animal par l'administration d'histamine.

Parmi les nombreux antihistaminiques, nous ne ferons que citer les antihistaminiques naturels : Adrénaline, Ephédrine, Arginine, dérivés xantiques, ions calcium et magnésium. Ce sont des corps qui ont une action inconstante.

Les antihistaminiques de synthèse sont des antagonistes spécifiques de l'histamine. Bien que leur mécanisme d'action soit encore discuté, certains auteurs croient que ces substances agissent par compétition avec l'histamine libérée au niveau de l'organe de choc, les antihistaminiques empêchant la molécule d'histamine de se fixer sur les cellules sensibles en prenant sa place. Pour Halpern, ils agiraient plutôt en bloquant les organes récepteurs, les rendant ainsi insensibles à l'histamine.

Les premiers corps de synthèse à propriétés antihistaminiques ont été obtenus au laboratoire de Fourneau, à l'Institut Pasteur. Et c'est Ungar, Parrot et Bovet qui, en 1937, montrèrent que certaines substances sympathicomimétiques et sympathicolytiques sont capables d'inhiber les effets de l'histamine sur l'intestin isolé de cobaye. C'est

au cours de ces recherches que fut trouvé le 933 F (dérivé du benzodioxane) et, plus tard, le 1.571 F (dérivé de la pyridine-éthylène-diamine), dont le pouvoir antihistaminique fut mis en évidence *in vitro* et *in vivo*. Mais ils furent abandonnés, car la toxicité de ces corps était grande et la dose minima mortelle peu éloignée de la dose thérapeutique.

A partir du 1.571 F, les laboratoires mirent au point toute une série de corps, dont l'étude pharmacologique fut faite par Halpern. Parmi les corps étudiés, certains ont pu être utilisés en thérapeutique :

1° *Dérivés du* 1.571 *F :*

Le 2.331 R.P. (Antergan), dont la dose thérapeutique est 175 fois plus faible que la dose minima mortelle.

Le 2.786 R.P. (Néo-Antergan), qui protège le cobaye contre 80 doses mortelles d'histamine.

Le 2.750 R.P. (pyribenzamine).

L'Antistine.

Le pyrrolidyl-éthyl-phényl-benzylamine (Domistan), à action retardée.

2° *Dérivés de la phénothiazine :*

C'est dans ce groupe que furent trouvés les corps les plus actifs, en particulier :

Le 3.277 R.P. (Phénergan), qui protège le cobaye contre 1.500 doses mortelles d'histamine et qui est très bien toléré.

Le 3.554 R.P. (Multergan), qui possède en outre une fonction ammonium quaternaire (action anticholinergique).

Physiologiquement, les antihistaminiques de synthèse sont capables d'annuler certains effets essentiels de l'histamine, en particulier d'empêcher le choc anaphylactique expérimental.

Une des propriétés fondamentales des antihistaminiques de synthèse est leur action sur la perméabilité capillaire

(Halpern, 1942) et la prévention, grâce à eux, des syndromes expérimentaux dus à un trouble de la perméabilité capillaire : ces corps empêchent l'hémoconcentration au cours du choc peptonique (Halpern, 1942) et histaminique (Halpern, 1942; Binet et Strunza, 1945), l'œdème aigu du poumon provoqué chez le lapin par la chloropicrine ou l'adrénaline (Halpern, Cruchard, Vermeil et Roux), l'œdème anaphylactique du rat par l'ovabulmine (Halpern et Briot). Ces faits expérimentaux conduisent à cette conclusion : les antihistaminiques sont capables de bloquer et de ramener à la normale la perméabilité capillaire lorsque celle-ci a été accrue sous l'influence de certains facteurs physio-pathologiques ou toxiques.

Au cours de notre étude expérimentale, nous avons utilisé deux antihistaminiques de synthèse, le 3.544 R.P. et le 3.277 R.P.

1° *Rôle du* 3.554 *R.P. :*

Le 3.554 R.P. ou thiazinamium (spécialisé par les laboratoires Rhône-Poulenc sous le nom de Multergan) est le méthyl-sulfate de [(phéno-thiazinyl-10')-I propyl-2]-N-triméthylammonium.

Son activité est essentiellement antihistaminique et anticholinergique, comme l'ont montré R. Ducrot et Ph. Decourt en 1950. De plus, le 3.554 R.P. s'oppose nettement à l'accroissement de la perméabilité capillaire provoquée par l'histamine et l'acétylcholine, mais il se montre totalement inactif vis-à-vis de celui provoqué par la callicréine, substance biogène dont les propriétés sont pourtant très voisines de celles de l'histamine.

Résultats expérimentaux. — Nous avons opéré sur des lapins chez lesquels nous pratiquions une injection de 1/40 de cm^3 d'huile de croton à 1 p. 100 sous l'adventice de l'aorte abdominale au-dessous de l'origine de l'artère

rénale gauche. Notre expérimentation a porté sur quatre lots d'animaux :

— *Premier lot :* avant de pratiquer l'irritation aortique, on injectait par voie intra-musculaire 2,5 mg de 3.554 R.P. pour un poids moyen de 1,5 kg [1]. La dose était unique et non renouvelée et les animaux étaient sacrifiés six jours après. Les trois lapins ainsi traités ont présenté des lésions importantes, ce qui confirme l'opinion de Reilly et de Tardieu, et nous avons jugé qu'il était utile, ainsi que le pense Laborit, de poursuivre le traitement les jours suivants :

— *Deuxième lot :* injection de 2,5 mg de 3.554 R.P. avant l'intervention. Cette injection sera répétée les jours suivants jusqu'au quatrième jour, où l'on sacrifie les lapins en expérience.

Sur 19 lapins sacrifiés le quatrième jour, 10 n'ont présenté aucune lésion, 8 ont présenté des lésions moyennes et 1 lapin seulement a présenté des lésions typiques.

— *Troisième lot :* même technique que pour le lot précédent, mais les lapins ne furent sacrifiés que six jours après la dernière injection de 3.554 R.P., soit dix jours après l'opération.

Sur 22 lapins, 5 présentaient des lésions importantes et diffuses, 8 étaient porteurs de lésions plus discrètes et localisées, 9 étaient totalement indemnes.

La comparaison de ce troisième lot avec le lot précédent établit que le Multergan paraît s'opposer à l'apparition des lésions quand son administration est poursuivie jusqu'au sacrifice de l'animal; par contre, des lésions parfois importantes se manifestent après l'interruption du traitement, ce qui paraît établir la persistance des mécanismes perturbateurs générateurs des lésions.

— *Quatrième lot :* le traitement au 3.554 R.P. est ins-

(1) Les ampoules de 2 cm³ de 3.554 R.P., utilisables par voie parentérale, sont dosées à 0,05 g.

titué le quatrième jour après l'intervention et poursuivi pendant quatre jours. Les animaux sont sacrifiés le huitième jour.

Sur 6 lapins, 2 ont présenté des lésions pulmonaires importantes, 3 avaient des lésions plus localisées et plus discrètes, 1 était indemne.

Il s'agit donc d'un lot dans lequel les lésions sont moins fréquentes et moins importantes qu'en l'absence de traitement, mais qui est manifestement plus touché que le lot N° 2, traité de façon continue.

On peut donc conclure que le Multergan n'entraîne pas la résolution des lésions importantes déjà constituées, s'oppose à l'aggravation de celles-ci et à l'apparition de nouvelles localisations, et permettrait peut-être la résolution de lésions discrètes.

Ces résultats peuvent se résumer dans le tableau suivant :

TABLEAU I

Nature de l'expérience	Nombre d'animaux en expérience	Avec fortes lésions		Avec lésions moyennes		Indemnes	
		nombre	p. 100	nombre	p. 100	nombre	p. 100
Témoins	68	34	50	24	34	10	16
3.554 R. P. :							
1er lot	3	3	100	0	.....	0	.....
2e lot	19	1	5,2	8	41,6	10	52
3e lot	22	5	22,7	8	36,3	9	41
4e lot	6	2	33	3	50	1	17

Les lésions intitulées lésions moyennes dans ce tableau sont en général peu marquées à l'examen macroscopique. Ce sont des lésions discrètes, souvent décelées uniquement à l'examen anatomopathologique et très éloignées des grosses lésions typiques obtenues avec le premier lot.

Des résultats expérimentaux résumés dans le tableau ci-dessus, nous croyons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1° Le 3.554 R.P. protège le lapin contre les lésions secondaires à une irritation adventitielle de l'aorte abdominale.

2° Le traitement doit être suffisamment prolongé, l'irritation étant elle-même durable.

3° L'effet curateur sur les lésions constituées paraît peu important.

2° *Rôle du 3.277 R.P. :*

Le 3.277 R.P. ou prométhazine (spécialisé par les Laboratoires Rhône-Poulenc sous le nom de Phénergan) est un corps dérivé de la phénothiazine; c'est la (diméthylamino-2'propyl-1')-N-dibenzo-parathiazine.

C'est une substance qui présente une action antagoniste vis-à-vis de l'histamine et cette action s'exerce sur chacun des effets pharmacodynamiques de l'histamine. Elle exerce ainsi une action sur la perméabilité capillaire et cette action annule les effets de l'histamine. C'est ce qu'ont montré Halpern, Guillaumat et Cruchaud. De plus, le 3.277 R.P. présente une action anti-anaphylactique, comme l'ont montré Pasteur Vallery-Radot, Mauric, Halpern et Holtzer.

Résultats expérimentaux. — Notre expérimentation a porté sur 16 lapins. Les animaux opérés selon la technique habituelle reçoivent au préalable une injection intramusculaire profonde de 2/10 de cm³ de 3.277 R.P. (1). Cette injection est répétée les jours suivants jusqu'au quatrième jour, date où l'animal est tué par élongation bulbaire (coup du lapin).

Sur 16 lapins autopsiés :

— 2 ont présenté des lésions importantes;

— 8 ont présenté des lésions moyennes;

— 6 n'avaient aucune lésion.

(1) Les ampoules de 2 cm³ de 3.277 R.P., utilisables par voie parentérale, sont dosées à 0,050 g.

Notre expérimentation a porté sur un trop petit nombre d'animaux pour que nous puissions vouloir en tirer des conclusions définitives. Cependant, nous avons constaté à l'autopsie que les lésions du type infarctus prédominent sur celles de type œdémateux. Cette inhibition de l'exosérose traduit certainement l'absence de l'accroissement de la perméabilité capillaire qui en est rèsponsable dans les conditions normales et qui, dans les conditions de l'expérience, paraît être inhibée par le 3.277 R.P.

En conclusion, le 3.277 R.P. paraît exercer une certaine protection de l'animal vis-à-vis de l'agression.

III. — ROLE DES NEUROPLÉGIQUES DANS LA PRÉVENTION DU SYNDROME RÉACTIONNEL

J. Reilly et ses collaborateurs ont montré que la plupart des dommages viscéraux consécutifs à une agression aiguë se manifestent par l'intermédiaire des nerfs végétatifs et que leur importance et leur fréquence sont d'autant plus grandes que l'agression porte sur la proximité d'un nerf sympathique ou sur le nerf lui-même (J. Reilly, E. Rivalier, A. Compagnon, E.-R. Laplane, 1934; J. Reilly, 1935).

Il apparaît alors comme simple et évident que toute substance capable d'influencer le système nerveux végétatif dans sa riposte à l'agression, en la modérant et en la ramenant à l'homéostasie définie par Cannon, constituera un élément susceptible d'influencer favorablement la résistance organique ultérieure.

Pour obtenir une réduction de l'amplitude réactionnelle de l'organisme, nous avons à notre disposition des agents médicamenteux, entrés depuis peu dans la thérapeutique, qui ont la propriété de s'opposer à la propagation ou à l'action de l'influx nerveux, en inhibant les médiateurs chimiques que son fonctionnement libère. Ces agents

médicamenteux sont les neuroplégiques d'une part, et les ganglioplégiques d'autre part.

Ces substances ont des propriétés physiologiques un peu différentes, bien qu'ayant une activité thérapeutique sensiblement égale. En effet :

— Les ganglioplégiques bloquent la transmission synaptique de l'excitation au niveau des synapses ganglionnaires, autant pour le système sympathique que pour le parasympathique. Cet effet est spécifique, c'est-à-dire que son action pharmacodynamique caractéristique ne contient pas, ou peu, d'autres effets pharmacologiques.

— Les autres substances sont à action neuroplégique, c'est-à-dire que la substance synaptolytique exerce une action à tous les niveaux de l'arc réflexe végétatif : voie centripète, relais centraux, ganglions périphériques des voies centrifuges. Ils agissent aussi au niveau des effecteurs périphériques (effet sympathicolytique ou vagolytique).

La neuroplégie obtenue interdira la diffusion dans l'organisme de l'irritation due à l'agression. On peut la définir comme une inhibition ou, si on le préfère, une déconnection pharmacodynamique profonde, mais temporaire, du système neurovégétatif central et périphérique à tous ses étages.

Dans notre expérimentation, nous avons étudié le rôle d'une substance neuroplégique, le 4560 R.P., dans la prévention du syndrome réactionnel.

Le 4560 R.P. ou chlorpromazine (spécialisé par les Laboratoires Rhône-Poulenc sous le nom de Largactil) est le chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamino-3'-propyl)-10 phénothiazine.

Du point de vue pharmacologique, c'est un corps qui se comporte à la fois comme un sympathicolytique, un vagolytique, un spasmolytique et un sédatif; il accroît la réceptivité de l'organisme vis-à-vis des agents neuro-dépres-

seurs, tout en étant capable de restaurer l'équilibre du tonus nerveux perturbé.

Le 4560 R.P. aurait, pour certains auteurs, une action antihistaminique réelle mais peu marquée. Toutefois cette action peut être considérée comme négligeable par rapport à celle du Phénergan et du Multergan (Courvoisier, Fournel, Ducrot, Kolsky et Koetschet).

Résultats expérimentaux. — 25 lapins ont été opérés selon le protocole opératoire habituel. Nous les avons séparés en trois groupes :

— Le premier groupe recevant des doses quotidiennes de 2,5 mg de 4560 R.P. (1/10 de cm^3) [1].

— Le deuxième groupe recevant des doses quotidiennes de 5 mg de 4560 R.P. (2/10 de cm^3).

— Le troisième groupe recevant matin et soir une injection intra-musculaire profonde de 1/10 de cm^3 de 4560 R.P. Ces doses correspondant à un poids moyen de 1,5 kg. L'autopsie était faite le quatrième jour suivant l'intervention.

TABLEAU II

Nature de l'expérience	Nombre d'animaux en expérience	Avec fortes lésions		Avec lésions moyennes		Indemnes	
		nombre	p. 100	nombre	p. 100	nombre	p. 100
Témoins	68	34	50	24	34,9	11	16,1
4.560 R. P. :							
1er lot	5	0	.....	0	.....	5	100
2e lot	10	2	20	6	60	2	20
3e lot	10	1	10	5	50	4	40
Total...	25	3	12	11	44	11	44

(1) Les ampoules de 2 cm^3 de 4.560 R.P., utilisables par voie parentérale, sont dosées à 0,05 g.

De notre expérimentation, il ressort que :

1° Le 4560 R.P. paraît agir, par comparaison avec les animaux témoins, dans un sens favorable. Ce qui semble en accord avec les conclusions de J. Reilly et P. Tournier, qui ont mis en évidence l'action protectrice du 4560 R.P. vis-à-vis du syndrome d'irritation.

2° L'importance des doses dont, dans une publication précédente, Benelli, Geyer et Rougier n'avaient pas tenu compte, paraît grande. De meilleurs résultats ont été obtenus avec des doses plus faibles que celles antérieurement employées.

Pour une même posologie quotidienne (deuxième et troisième lots), la fragmentation des doses semble meilleure. Il conviendra de préciser ultérieurement la posologie la plus adaptée, ce qui conduirait peut-être à réformer le jugement porté primitivement sur une efficacité plus grande du Multergan.

IV. — ROLE DE L'ATROPINE DANS LA PRÉVENTION DU SYNDROME RÉACTIONNEL

Nous avons utilisé l'Atropine en raison de ses propriétés vagolytiques, et nous l'avons employée sous forme de Sulfate d'Atropine au 1/100 dont nous injections 2 cm^3 tous les jours, matin et soir, jusqu'à l'autopsie. L'autopsie était pratiquée comme d'habitude, le quatrième jour suivant l'intervention.

Sur 6 lapins opérés :

— 3 présentaient des lésions importantes;

— 1 présentait des lésions moyennes;

— 2 pouvaient passer pour sans lésions En fait, ces deux lapins, pour si petites qu'elles soient, avaient des lésions, mais à prédominance rénale et digestive.

Donc, nous pouvons conclure que l'atropine ne joue

aucun rôle dans la prévention des phénomènes de Reilly :

1° Elle semble même avoir un rôle aggravant sur l'apparition des lésions, ce qui, du reste, est en accord avec les travaux de Burstein et Parrot (1949) montrant que l'injection de 10 mg/kg de sulfate d'atropine chez le chien chloralosé élève l'histaminémie. Résultats qui ont été confirmés par Schachter (1952), qui montre que l'atropine libère de l'histamine à partir de lambeaux cutanés de chat ou de chien perfusés *in situ* et élève l'histaminémie plasmatique chez le chat.

2° Son absence d'activité élimine l'intervention de l'acétylcholine dans le processus périphérique générateur de lésion.

V. — ROLE DE LA CORTISONE DANS LA PRÉVENTION DU SYNDROME RÉACTIONNEL

Après avoir étudié l'action des antihistaminiques de synthèse, des neuroplégiques et de l'atropine sur les phénomènes de Reilly, nous avons été amené à penser que la cortisone pouvait avoir un effet préventif sur l'apparition de ce syndrome d'irritation.

En effet, la cortisone s'apparente aux antihistaminiques par ses effets physiologiques :

1° Elle agit sur la perméabilité capillaire qu'elle diminue en rendant les petits vaisseaux, endommagés par l'histamine au cours de l'agression, plus réactifs aux substances vaso-actives telles que l'adrénaline, comme l'ont montré Halpern et ses collaborateurs. Ces auteurs ont aussi montré que l'exosérose, c'est-à-dire l'extravasation du plasma en dehors des vaisseaux, est considérablement réduite sous l'influence des glyco-corticoïdes.

2° Ces dernières années, V. Menkin, H. Selye, M. Taubenhaus et G.D. Amromin ont montré que le système des glandes endocrines exerce une action qui paraît décisive

sur la dynamique des processus inflammatoires. Et c'est ainsi que, pour les auteurs, certaines hormones auraient une tendance pro-inflammatoire : hormone somatotrope hypophysaire, ainsi qu'un groupe d'hormones du cortex surrénal : les minéralo-corticoïdes.

A ces hormones, qui favorisent l'inflammation, on peut opposer point par point les corticoïdes anti-inflammatoires, représentés par les glyco-corticoïdes et, avec eux, la cortisone (H. Selye, 1950; M. Taubenhaus et G.D. Amromin, 1950; A. Delaunay et E. Fouquier, 1950; P. Ducommun, 1952).

C'est P.S. Hench et ses collaborateurs qui, en 1949, ont mis en évidence l'action antiphlogistique des extraits corticaux surrénaux au cours des travaux sur la polyarthrite chronique évolutive.

3° D'autre part, l'examen histologique des lésions, apparaissant au cours de phénomènes anaphylactiques et des phénomènes allergiques, comme l'ont mis en évidence Richet et Portier, montre qu'elles sont dues à des troubles vaso-moteurs. A l'autopsie, on trouve des lésions hémorragiques sur divers organes, et en particulier sur le tractus intestinal, dont la muqueuse est entièrement infiltrée de sang.

Ces lésions anatomiques et histologiques sont du même type que celles constatées par Reilly et ses collaborateurs, chaque fois qu'ils portaient une irritation sur des fibres nerveuses végétatives.

Connaissant l'action thérapeutique de la cortisone sur les maladies allergiques, son action sur la perméabilité capillaire et ses propriétés antiphlogistiques, il était logique d'essayer de l'utiliser dans la prévention des phénomènes de Reilly. C'est ce que nous avons fait.

*
**

Sécrétée par la cortico-surrénale, connue encore sous le nom de composé de E. de Kendall, la cortisone fait partie du groupe des hormones stéroïdes, c'est-à-dire de celles dont la structure chimique s'apparente à celle du cholestérol.

Elle se définit chimiquement sous le nom de 17-hydroxy-11-déhydrocorticostérone et rentre donc dans le cadre des 11-oxy-stéroïdes, c'est-à-dire des cortico-stéroïdes présentant un atome d'oxygène fixé sur le carbone 11 du noyau stérolique. Cette très importante fonction chimique représente une des caractéristiques des hormones que l'on a dénommées protéino-glucidiques, en raison de leur propriété physiologique d'agir sur le métabolisme des hydrates de carbone et d'assurer la néo-glucogénèse.

Résultats expérimentaux. — 16 lapins sont opérés selon la technique habituelle et reçoivent 25 mg de cortisone par jour (1 cm^3) en injection intramusculaire profonde [1]. L'autopsie est pratiquée le quatrième jour suivant l'intervention.

Sur 16 lapins sacrifiés les résultats sont les suivants :

— Lésions importantes : 2;
— Lésions moyennes : 4;
— Pas de lésions : 10.

Nous pouvons donc conclure que la cortisone présente un effet favorable et marqué dans la prévention du syndrome réactionnel expérimental.

***

Des recherches ayant montré que, qualitativement et quantitativement, l'hydrocortisone avait une action plus marquée que la cortisone (E.W. Boland, 1952), il serait intéressant de voir si cette action élective et intensive se manifesterait aussi vis-à-vis des phénomènes de Reilly.

(1) Les flacons de 10 cm^3 de cortisone sont dosés à 250 mg.

CHAPITRE II

INTERPRÉTATION ET DISCUSSION DES RÉSULTATS

De l'expérimentation effectuée ces deux dernières années au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Bordeaux, il ressort que :

1° Le 3.554 R.P. exerce un effet favorable à condition d'être administré quotidiennement après l'opération jusqu'à l'autopsie.

2° Le 3.277 R.P. a une action protectrice, mais moins nette semble-t-il que le précédent.

3° Le 4.560 R.P. semble avoir un effet protecteur, mais l'importance de la posologie, qui paraît grande, demande à être précisée.

4° L'atropine ne joue aucun rôle protecteur si on l'emploie toute seule. Elle paraît même avoir un rôle aggravant sur l'apparition des lésions.

5° La cortisone a une action protectrice indéniable.

Tous ces résultats peuvent se résumer dans le tableau III (p. 34).

La lecture de ce tableau nous montre que ces substances : 3.554 R.P., 3.277 R.P., 4.560 R.P. et cortisone, se sont révélées actives à des degrés variables. Elles peuvent agir par une propriété spécifique. C'est ainsi que :

— Le Multergan et le Phénergan agissent par leur action antihistaminique;

TABLEAU III

Tableau récapitulatif

Nature de l'expérience	Nombre d'animaux en expérience	Avec fortes lésions		Avec lésions moyennes		Indemnes	
		Nombre	p. 100	Nombre	p. 100	Nombre	p. 100
Témoins	68	34	50	24	34	11	16
3.554 R. P. :							
1er lot	3	3	100	0	.....	0	.....
2e lot	19	1	5,2	8	41,6	10	52
3e lot	22	5	22,7	8	36,3	9	41
4e lot	6	2	33	3	50	1	17
3.277 R. P.	16	2	12	8	50	6	38
4.560 R. P. :							
1er lot	5	0	.....	0	.....	5	100
2e lot	10	2	20	6	60	2	20
3e lot	10	1	10	5	50	4	40
Total...	25	3	12	11	44	11	44
Atropine	6	3	50	1	17	2	33
Cortisone	16	2	12,5	4	25	10	62,5

— Le Largactil par son action neuroplégique;

— La cortisone par ses propriétés anti-inflammatoires.

Mais elles peuvent également intervenir par une propriété pharmacodynamique générale qui leur est commune, leur action favorable sur la perméabilité capillaire.

Or, les phénomènes étudiés appartiennent au groupe des troubles de la perméabilité capillaire. Ces troubles peuvent être de nature nerveuse ou humorale, l'action nerveuse pouvant se manifester par un intermédiaire chimique.

1° Nous pouvons penser que les phénomènes de Reilly apparaissent grâce à l'intermédiaire d'un médiateur chimique (histamine ou substance voisine), car :

a) Les lésions obtenues sont identiques à celles produites par une injection d'histamine, substance vasodilatatrice amenant une exosérose par son action sur la perméabilité capillaire.

b) Le fait que les antihistaminiques de synthèse : 3.554 R.P., 3.277 R.P. agissent dans un sens favorable, permet de suspecter l'intervention d'une substance voisine de l'histamine si ce n'est l'histamine elle-même.

Nous avons vu que le travail de Decourt et Ducrot (1951) montrant l'inefficacité du 3.554 R.P. vis-à-vis de l'hyperperméabilité capillaire provoquée par la callicréine, serait en faveur d'une action spécifiquement antihistaminique du Multergan.

De plus, pour éliminer l'action anticholinergique du 3.554 R.P., nous avons étudié le rôle de l'atropine, spécifiquement anticholinergique, dans la protection des animaux et nous en avons conclu à une action négative manifeste, et peut-être même néfaste, ce qui élimine ce facteur.

c) Par leur définition même, et l'expérience le prouve, les antihistaminiques agissent là où l'histamine agit. Ils vont se fixer sur les récepteurs et bloquer l'action de l'histamine. Ces récepteurs se trouvent sur la musculature lisse (sphincters précapillaires de Langley).

Normalement, l'adrénaline joue un rôle vaso-constricteur sur la tonicité des petits vaisseaux (métartérioles, capillaires). L'histamine libérée par l'agression inhibe

l'action de l'adrénaline et détermine alors une vasodilatation des métartérioles et des capillaires en même temps qu'elle contracte les veines efférentes, ce qui va provoquer de la stase. L'action de l'adrénaline ne se manifeste plus que sur les artérioles, ce qui explique la vasoconstriction artériolaire.

L'atonie du système artériolo-capillaire s'accompagne d'hyperperméabilité capillaire avec exosérose. C'est cette phase neurovégétative artériolo-capillaire que les travaux de Leriche et ceux de Reilly nous ont appris à considérer comme primordiale.

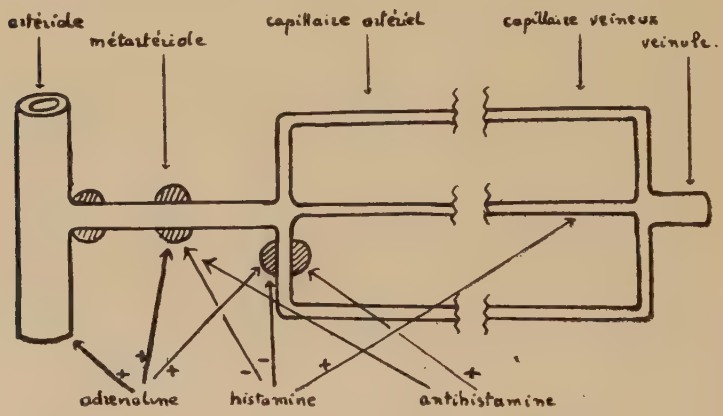

Schéma montrant le mécanisme d'action de l'histamine et des antihistaminiques sur la perméabilité capillaire.

Les antihistaminiques, en se fixant sur ces sphincters pré-capillaires (récepteurs), vont donc inhiber cette action de l'histamine et empêcher l'exosérose de se produire (Halpern, 1954).

d) Le fait que les antihistaminiques ne sont pas actifs de façon parfaite, n'empêchant pas les lésions de se produire dans certains cas, permet de penser que le phénomène est plus complexe et résulte probablement de la difficulté à neutraliser l'histamine libérée dans l'intérieur même des cellules.

En effet, les antihistaminiques bloquent l'histamine ajoutée à un milieu (histamine exogène), mais cette histamine est beaucoup moins active que l'histamine endogène, ce qui est prouvé par l'expérience. On a constaté que, parmi les symptômes liés directement à l'apparition de l'histamine, un certain nombre ne sont pas reproductibles par l'injection de cette substance. Il est ainsi clairement démontré que la conception de Dale sur les effets de l'histamine endogène, c'est-à-dire de l'histamine libérée par un tissu et agissant sur celui-ci, peut se différencier de celle de l'histamine exogène, c'est-à-dire injectée ou libérée à distance et agissant sur des tissus autres que le tissu libérateur.

Les antagonistes de l'histamine sont inégalement actifs dans les deux cas, agissant parfaitement sur l'histamine exogène et imparfaitement sur l'histamine endogène. Ce qui peut expliquer leur inefficacité constatée dans certains cas.

Devant cet ensemble de faits, nous pouvons donc conclure à une possibilité d'action de l'histamine ou d'une substance dont les propriétés sont similaires.

L'action des antihistaminiques est un argument de valeur en faveur de cette hypothèse. On ne peut cependant pas éliminer de façon totale une action purement pharmacodynamique du 3.554 R.P. et du 3.277 R.P. sur la perméabilité capillaire.

2° La cortisone a une action protectrice évidente. Son rôle en définitive peut se résoudre à une amélioration de la fonction endothéliale vasculaire qui s'oppose à l'exsudation et aux phénomènes congestifs en général.

Remarquons que si la cortisone diminue nettement les réactions allergiques et apparaît comme possédant un effet antianaphylactique remarquable (Dews et Code), elle n'agit pas en tant qu'antihistaminique au cours des mani-

festations allergiques. L'injection de cortisone ne protège en effet pas le rat contre le choc histaminique (Gray et ses collaborateurs). Son rôle paraît donc se borner à une action anti-inflammatoire générale.

3° Comment se fait-il, d'autre part, que les neuroplégiques aient une action favorable ?

Il nous est permis de penser qu'une irritation périphérique initiale transmet par l'intermédiaire des circuits du système nerveux végétatif, soit les influx nociceptifs, entraînant la vaso-dilatation et l'hyperperméabilité capillaire, soit des influx inhibiteurs, s'opposant à la fonction eutrophique normale du système nerveux végétatif sur les endothéliums vasculaires.

Les neuroplégiques agissent en s'opposant à la transmission de ces influx.

On peut se demander par quel processus des substances à polarité différente (antihistaminiques d'une part, neuroplégiques d'autre part) agissent dans le même sens. Une explication nous est suggérée par la connaissance de certains phénomènes nerveux où la libération d'histamine à l'extrémité des fibres nerveuses a été invoquée, en particulier dans la conduction antidromique. Pour Parrot (1942) le mécanisme du réflexe d'axone vaso-dilatateur serait le suivant :

— L'agression libère l'histamine de la cellule lésée;

— Cette histamine agit de deux manières : localement en amenant une vaso-dilatation et à distance, en provoquant une stimulation nerveuse qui va déclencher un réflexe d'axone; ce réflexe d'axone produisant la libération d'une substance vaso-dilatatrice au niveau des terminaisons nerveuses de la fibre centrifuge.

Il se pourrait donc que le syndrome réactionnel comporte un double mécanisme : d'une part, la transmission

par le système nerveux végétatif d'influx, que nous qualifierons du terme volontairement vague de nociceptifs, d'autre part, la libération, au niveau de la lésion et au niveau des terminaisons efférentes, d'une substance s'apparentant à l'histamine. Les neuroplégiques coupent l'arc réflexe, agissant sur la première partie du phénomène, les antihistaminiques bloquent l'action de l'effecteur terminal, l'histamine, agissant sur la deuxième partie.

Il semble donc que le syndrome réactionnel puisse être considéré comme un syndrome neuro-végétatif dont les voies et les centres seraient les voies et les centres du système nerveux végétatif et dont l'intermédiaire chimique serait l'histamine que l'on pourrait alors considérer comme l'intermédiaire pathologique alors que l'adrénaline et l'acétyl-choline sont les intermédiaires du fonctionnement physiologique normal.

Par conséquent, le schéma du syndrome d'irritation nous apparaît comme étant le suivant :

— Irritation en un point quelconque de l'organisme;

— Phénomènes vasomoteurs par libération d'histamine au niveau de l'organe se trouvant dans le territoire sympathique irrité;

— Réflexes viscéro-viscéraux dans lesquels interviennent les médiateurs chimiques normaux de l'influx nerveux qui peuvent être inhibés par les neuroplégiques, ces réflexes entraînant la libération de l'histamine à l'extrémité des fibres de l'arc efférent.

Ainsi donc, il nous apparaît comme logique que, pour empêcher la réaction à toute agression, il est bon de provoquer :

1° La neuroplégie;

2° L'inhibition de l'histamine libérée.

Ce qui vient confirmer les méthodes d'hibernation artificielle en usage depuis les travaux de Laborit et de

ses collaborateurs. Méthodes dans lesquelles cette action est complétée par l'action hypométabolisante du froid, laquelle s'oppose aux conséquences fâcheuses du syndrome lésionnel lui-même.

*
**

A la fin de cette étude, certains faits peuvent sembler surprenants. En particulier, une première notion qui se dégage, c'est que le syndrome réactionnel n'est ni constant, ni uniforme. Toute irritation n'entraîne pas à fortiori une lésion à distance. Dans certains cas, elle se produit, dans certains cas, elle ne se produit pas. Ce qui nous laisse supposer un état préalable variable et duquel dépend la réactivité de l'individu ou, suivant le mot de Mauriac, « la personnalité biologique de l'individu ». L'amplitude des réactions organiques est ainsi partiellement conditionnée par notre personnalité biologique qui dépend de notre entraînement individuel et héréditaire aux différents types d'agression et est fonction de l'âge et du sexe.

Sur l'animal, si nous n'obtenons pas chaque fois des lésions, c'est peut-être que :

1° Nous n'avons pas tenu compte de l'influence du sexe, il faudra, à l'avenir, séparer les mâles des femelles.

2° De nombreux facteurs interviennent pour modifier la sensibilité des animaux à l'histamine et les protéger. C'est ainsi qu'on a mis en évidence le rôle d'une histaminase au niveau des tissus lésés et son passage dans le sang (Best et Mac Henry, 1930) ; cette histaminase étant « la substance ou le mécanisme qui produit un changement de la structure de l'histamine entraînant la perte de son activité physiologique ». Et, alors que certains auteurs n'ont pas trouvé sa présence chez le lapin (Marcou, 1938; Werle et Effekeman, 1942; Anrep et ses collaborateurs, 1947), d'autres auteurs, comme Yen et

Chang (1933), Ahlmark (1944) reconnaissent au sang du lapin un pouvoir histaminolytique qui ne semble pas varier suivant le sexe.

Il serait intéressant de rechercher si le taux d'histaminase après l'agression n'augmente pas chez les lapins témoins ne présentant ultérieurement pas de lésions à l'autopsie. Remarquons que si l'on arrive à prouver le rôle de l'histaminase dans la résistance des lapins à l'agression, on renforce du même coup la théorie histaminique de la transmission.

*
**

En conclusion, pour ce qui est du syndrome réactionnel, nous retiendrons :

1° L'aspect anatomique des lésions qui semblent constituées par des phénomènes vasculaires où prédominent les troubles de la perméabilité capillaire sur lesquelles la cortisone exerce un effet favorable.

2° L'efficacité de substances telles que les antihistaminiques de synthèse et les neuroplégiques, ce qui permet d'incriminer dans le mécanisme d'apparition des lésions les influx nociceptifs transmis par les voies végétatives et agissant sur les tissus par l'intermédiaire d'une substance du type histamine.

La multiplicité des facteurs qui interviennent dans la mise en jeu de ce mécanisme permet de comprendre l'inégalité et l'inconstance des réactions, réactions qui tendent toutes au même but : ramener l'organisme à son équilibre normal; c'est ce que Claude Bernard annonçait déjà en 1878 en écrivant : « Tous les processus vitaux n'ont qu'un but : le maintien de la constance des conditions de vie dans notre milieu intérieur, élément essentiel de notre vie libre et indépendante. »

CONCLUSIONS

« Il faut toute une vie d'analyse pour une journée de synthèse. »

Joseph de Maistre.

I. — Le syndrome réactionnel à une irritation a été étudié sur le lapin par une technique identique dans tous les cas. Des lésions très importantes à type de désordre vasculaire sont obtenues dans 50 p. 100 des cas.

II. — Le 3.554 R.P., le 3.277 R.P. ont été administrés à titre thérapeutique et ont permis d'enregistrer des résultats favorables.

Ces constatations permettent d'attribuer un rôle à l'histamine ou à une substance similaire dans le genèse des lésions.

III. — Le 4.560 R.P. permet également une protection de l'animal, ce qui pourrait être en rapport avec son action neuroplégique générale susceptible de sectionner en un point quelconque de leur trajet les circuits vecteurs des influx nociceptifs ou inhibiteurs de la fonction eutrophique normale du système nerveux végétatif.

IV. — La cortisone, enfin, a une action thérapeutique favorable du fait de ses propriétés pharmacodynamiques très générales qui en font un antidote de l'inflammation sous toutes ses formes.

V. — Nous avons constaté, comme les autres auteurs, l'irrégularité des lésions, l'inconstance des effets thérapeutiques, mais cela ne doit pas surprendre dans un domaine où intervient un nombre de facteurs variables vraisemblablement très grand.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
R. FABRE.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 17 Novembre 1954.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Ahlmark, A. (1944). Studies on the Histaminolytic Power of Plasma, with special references to pregnancy. *Acta Physiol. Scand.*, **9** (supplé. 28), 1-107.

Anrep, G.V., Barsoum, G.S. & Ibrahim, A. (1947). The histaminolytic action of blood during pregnancy. *Journ. Physiol. Lond.*, **106**, 379-398.

Anrep, G.V. & Evans, C.L. (1920). The mod of action of vasodilator nerves. *Journ. Physiol. Lond.*, **54**, 10.

Armijo (1953). Ganglioplégiques et voies digestives. *Thérapie*. **8**, 324-345.

Ballestero, L.H. (1952). Las enfermedades alergicas como enfermedades del sindrome general de adaptacion. *Prensa Medi. Argent.*, **39**, 1856.

Belluci, G. & Crici, L. (1953). Studio comparativo sugli effetti dell' infiltrazione del simpatico lombare e la somministrazione di un ganglioplegico. *La settimana Med.*, **41**, 15-16.

Benelli, C, Geyer, A., Merceron, P.-L. & Rougier, G. (11 juin 1952). Etude expérimentale de l'irritation sous-adventitielle de l'aorte abdominale et du splanchnique. *C. R. Soc. Biol. Bordeaux.*

Benelli, C., Geyer, A. & Rougier, G. (1953). Essais d'interprétation du rôle des médiateurs chimiques dans les conséquences vaso-motrices des irritations végétatives chez le lapin (action comparée du 3.554 R.P. et du 4.560 R.P. sur les effets de l'irritation sous adventitielle de l'aorte abdominale). *Journ. Physiol. Paris*, **45**, 31-33.

Benelli, C., Geyer, A. & Rougier, G. (1954). Répercussions lésionnelles des irritations sous-adventitielles de l'aorte abdominale. *Journ. Méd. Bordeaux*, N° 10, 949-951.

Best, C.H. & Mac Henry, E.W. (1930). The inactivation of histamine. *Journ. Physiol. Lond.*, **70**, 349-372.

Bierich, J.R. & Bierich, L. (1953). L'action de la cortisone dans les processus anaphylactiques. *Klin. Wochschr.*, N° 25-26, 587.

Binet, L., Burstein, M. & Damoiseau, B. (1952). Recherches expérimentales sur un ganglioplégique de synthèse. *Press. Med.*, **60**, 801-803.

Boland, E.W. (1952). Clinical use of cortisone, hydrocortisone and A.C.T.H. *J. A. M. A.*, **150**, 1281.

Bovet (1948). Médicaments du système nerveux végétatif. Edit. Karger, Bâle.

Briot, M. & Halpern, B.N. (1952). Symptomatologie et pathogénie du syndrome œdémateux produit par le dextran chez le rat. *C. R. Soc. Biol.*, **146**, 15-20.

— (1952). Action inhibitrice de la prométhazine (Phénergan) et de l'adrénaline sur l'œdème du rat par le dextran. *C. R. Soc. Biol.*, **146**, 21-24.

Brunaud, M., Brunaud, S. & Decourt, P.H. (1953). Action de la chlorpromazine sur l'adrénalino-sécrétion surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, **147**, 1764-65.

Chauchard, P. (1939). Les mécanismes de la régulation nerveuse des organes végétatifs. Thèse Paris.

— (1950). Considération sur la commande nerveuse sympathique. *Sem. des Hôp.*, **62**, 2966.

— (1954). Les processus d'irritation nerveuse. *Presse Méd.*, **62**, 1226-27.

Chauchard, B. & Chauchard, M.P. (1952). Comparaison de l'action paralysante ortho et para-sympathique de quelques ganglioplégiques. *C.R. Soc. Biol.*, **146**, 528-531.

— (1952). Les effets de quelques ganglioplégiques sur l'excitabilité nerveuse centrale et l'excitabilité vascérale. *C. R. Soc. Biol.*, **146**, 681-702.

— (1952). Réactions anaphylactiques du système nerveux végétatif. *C. R. Soc. Biol.*, **146**, 173-25.

— (1952). Suppression pharmacodynamique des métachronoses. *C. R. Soc. Biol.*, **146**, 1721-23.

Cossuta, A. (1953). Resultati di terapia ipotensiva con ganglioplegici e con iniezione peridurale alla Dogliotti nella

sindrome eclamptico e nello stato preeclamptico. *Minerva ginec.*, **5**, 33-40.

Courvoisier, S., Fournel, J., Ducrot, R., Kolsky, M. & Koetschet, P. (1953). Propriétés pharmacodynamiques du 4.560 R.P. *Arch. intern. pharmacodyn. et de thérap.*, **92**, Fasc. 3 et 4.

Crosetti, J.P., Muller, C.A. & Pettavel, J. (1952). Traitement des embolies pulmonaires par les ganglioplégiques. *Press. Méd.*, **60**, 1529-30.

Decourt, P.H. Système neuro-végétatif. *Enc. Méd. Chir.*, 135-110 D.

— (1950). Un nouvel agent thérapeutique à fonction mixte antihistaminique et anticholinergique : le thiazinamium. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, N° 31-32, 632.

— (1951). Etudes et documents : vol. I, phénomènes de Reilly et syndrome général d'adaptation de Selye; vol. II, de l'étude du mécanisme des phénomènes de Reilly à la découverte des antihistaminiques de synthèse (à paraître). Edit. Internat. « Hesperes », Tanger.

— (1952). Syndrome général d'adaptation de H. Selye et phénomènes de Reilly. *Press. Méd.*, **60**, 532.

— (1952). Le rôle de la cortico-surrénale dans les phénomènes de Reilly. Discussion critique de la conception de H. Selye. *Press. Méd.*, **60**, 663.

— (1953). Système nerveux et fonction ammonium quaternaire, conceptions physiologiques et thérapeutiques nouvelles. *Ann. Méd.*, n° 1, 51-80.

— (1953). Mécanisme de l'action thérapeutique de la chlorpromazine (4.560 R.P. ou Largactil). *Thérapie*, **8**, 846-48.

— (1953). Activité narcobiotique de dérivés de la phénothiazine. *C. R. Ac. sc.*, **236**, 1195.

— (1954). Thérapeutique narcobiotique et hibernation artificielle. *Press. Méd.*, **62**, 855-58.

— (1954). Comment ont été conçues les recherches qui ont abouti à l'introduction en thérapeutique de la chlorpromazine (4.560 R.P.). *Presse Méd.*, **62**, 541-543.

Decourt, Ph., Brunaud, M. & Brunaud, S. (1953). Action d'un narcobiotique (chlorpromazine) sur la température centrale des animaux homéothermes soumis à des tempé-

ratures ambiantes supérieures, égales ou inférieures à leur température centrale normale. *C. R. Soc. Biol.*, **147**, 1685.

— (1953). Etude expérimentale de la prétendue action ganglioplégique de la chlorpromazine (4.560 R.P.). *C. R. Soc. Biol.*, **147**, 1602.

Decourt, P.H. & Ducrot, R. (1951). Etude sur la perméabilité capillaire. Action de la callicréine. Actions antagonistes. *C. R. Soc. Biol.*, **145**, 353.

Delarue, J., Justin-Besançon, L. & Bardin, P. (1935). Contribution à l'étude anatomique et physiopathologique des infarctus du poumon d'origine embolique. Rôle du système nerveux vaso-moteur. *Ann. d'Anat. path.*, **12**, 681.

— (1935). Le rôle du système nerveux vaso-moteur dans le déterminisme des infarctus pulmonaires emboliques. *C. R. Soc. Biol.*, **118**, 1427.

Delaunay, A. (1953). La diapédèse leucocytaire, ses facteurs, son mécanisme. The mecanism of inflammation (symposium), Acta edit., Montréal, p. **200**.

Delaunay, A. & Foucquier, E. (1950). Des phénomènes vasculaires de l'inflammation aux substances anti-inflammatoires. *Press. méd.*, **58**, 842.

Delmas & Laux (1952). Système nerveux sympathique. Etude systématique et macroscopique. Masson, édit.

Dibbelt, L. & Profitlich, H. (1954). Ist ein therapeutische beeinflussung der schwangerschafteecklampsie und Präeklampsie über das vegetative systeme möglich ? *Z. Geburtsh. Gyn.*, **140**, N° 1.

Ducommun, P. (1952). L'action de l'A.C.T.H., de la cortisone et de la désoxycorticostérone dans l'inflammation. *Journ. Suisse de Méd.*, **32**, 808.

Ducrot, R. & Decourt, Ph. (1950). Actions pharmacodynamiques d'un dérivé à fonction ammonium quaternaire de la phénothiazine (3.554 R.P.) en dehors de son action anti-inflammatoire. *C. R. Soc. Biol.*, **144**, 908-911.

— (1950). Etude quantitative de l'activité antihistaminique de dérivés à fonction ammonium quaternaire. *C. R. Soc. Biol.*, **144**, 908.

Elliott, K.A.C. & Yrarrazaval, S. (1952). An effect of adrenalectomy and Cortisone on tissue permeability *in vitro*. *Nature*, **169**, 416.

Evans, R.R. & Rackemann, F.M. (1952). Allergy, Corticotropin and Cortisone. *A. M. A. Arch. of. Internal. Medicine*, **90**, 96.

Fournel, J. (1952). Action du chlorhydrate de (Diméthyl-Amino-3' propyl)-10 chloro-3 phénothiazine (4.560 R.P.) sur le choc hémorragique expérimental du chien. *C. R. Soc. Biol.*, **146**, 561-564.

Freyberg, R.H. & Coll. (1951). Problems of prolonged Cortisone treatment for rheumatoid arthritis. *J. A. M. A.*, **147**, 1538-1543.

Geyer, G. & Keibl, E. (1952). Sur la question de l'action capillaire de la Cortisone et de l'A.C.T.H. *Klin. Woschschr.*, N° 31-32, 762.

Gori, R.M. & Bayona, E. (1953). El empleo de ganglioplejicos en el tratamiento de la eclampsia. *Bol. Soc. Obstet. Ginec. Buenos-Ayres*, **32**, 175-180.

Gray, J. & Coll. (1951). Chronic stress and peptic ulcer. *J. A. M. A.*, **147**, 1529-1537.

Halpern, B.N. (1952). Histamine et antihistaminiques de synthèse. *C. R. Soc. Biol*, **146**, 1996-2002.

— Rôle de l'Histamine et des antihistaminiques de synthèse dans le mécanisme inflammatoire. Journées Médicales de Bordeaux, oct. 1954, Colloques de Biologie (à paraître dans *Journ. de Méd. de Bordeaux*).

Halpern, B.N. et Coll. (1954). Rôle des surrénales dans la régulation de la perméabilité capillaire. *Sem. Hôp. de Paris*, N° 25, 1545.

Halpern, B. N. & Briot, M. (1949). Rôle de la perméabilité capillaire dans le déterminisme de l'œdème produit chez le rat par l'ovalbumine et action des antihistaminiques de synthèse sur ce syndrome. *C. R. Soc. Biol.*, **143**, 822.

Halpern, B.N., Benacerraf, B. & Briot, M. (1952). Potentiation by adrenaline of protective effect of cortisone on histamine toxicity in adrenalectomized mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **79**, 37-39.

Halpern, B.N., Biozzi, Benacerraf, B. & Briot, M. (1952). Rôle des hormones surrénaliennes dans le contrôle de la perméabilité capillaire. *Presse Méd.*, **60**, 1225.

Halpern, B.N. & Mauric, G. (1946). Etude quantitative de l'antagonisme de l'histamine et d'un antihistaminique de synthèse (Antergan) sur l'intestin isolé de cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, **140**, 440.

Herxheimer, H., Rosa, L., Telfer, T., Thornton, P. & West, T. (1953). La Cortisone protège partiellement le cobaye contre le choc anaphylactique. *Sem. Hôp. de Paris*, N° 1, 37.

Huguenard, P. (1953). Neuroplégie et réfrigération. *Gaz. Sanitaria*, N° 10.

Justin-Besançon, L., Delarue, J. & Bardin, P. (1939). Considérations anatomo-pathologiques sur les infarctus du poumon. *Presse Méd.*, N° 92, 1856.

Kourilsky, R., Guillot, M. & Ong-Sian-Gwan (1938). Etude sur le mécanisme des lésions hémorragiques d'origine allergique et anaphylactique. *Rev. Immunologie*, t. IV.

— (10 juin 1938). Sur le mécanisme des lésions viscérales hémorragiques d'origine neuro-végétative. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris.*

Labadie, P. (1952). Les ganglioplégiques. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, N° 10, 996-999.

Laborit, H. (1949). Sur le mécanisme physiologique du syndrome d'irritation; étude expérimentale. *Presse Méd.*, N° 55, 754.

— (1950). Le rôle de l'hyperperméabilité capillaire et son traitement dans les syndromes réflexes post-traumatiques localisés. *Sem. des Hôp. de Paris*, N° 61, 2930.

— (1950). Les antihistaminiques de synthèse en chirurgie. *Sem. des Hôp. de Paris*, N° 69, 3646.

— (1951). L'anesthésie facilitée par les synergies médicamenteuses. Masson, édit., Paris.

— (1952). De la neuroplégie à l'hibernation artificielle. *Gaz. Méd. France*, **59**, 1423-28.

— (1952). Sur le mécanisme d'action des méthoniums. *Anesthésie et Analgésie*, **9**, 386-391.

LABORIT, H. (1952). Application à la pathologie générale des acquisitions récentes concernant la physio-pathologie artériolo-capillaire. *Presse Méd.*, **60**, 573-575.

— (1952). La vasoplégie progressive dans la conduite de la transfusion au cours des déséquilibres vaso-moteurs post-agressifs. *Presse Méd.*, **60**, 692-693.

— (1952). Réactions organiques à l'agression et au choc. Masson, édit.

— (1952). Rôle des capillaires dans la pathogénie de la maladie traumatique et du choc. Rapport au Congrès d'angéiologie.

— (1953). Les déconnecteurs neuro-végétatifs et l'hibernation provoquée du point de vue pharmacodynamique, chirurgical et médical. *Rev. de Path. gén. et comparée*, N° 644, 65-74.

— (1953). La réaction organique à l'agression et les attitudes thérapeutiques qui en découlent. *Vie Médicale*, numéro spécial juin, 8-12.

— (1954). Résistance et soumission en physiobiologie. Masson, édit., Paris.

— (1954). Est-il bien sûr qu'il existe une thérapeutique narcobiotique ? *Presse Méd.*, **62**, 936-38.

— (1954). Thérapeutique neuroplégique et hibernation artificielle. Essai d'éclaircissement d'un équivoque. *Presse Méd.*, **62**, 359.

— (octobre 1954). Les ganglioplégiques en pratique médicale. Journées Médicales de Bordeaux, conférence (à paraître *in Journ. de Méd. de Bordeaux*).

LABORIT, H. & LEGER, L. (1950). Utilisation d'un antihistaminique de synthèse en thérapeutique pré, per et post-opératoire. *Presse Méd.*, N° 27, 492.

LAGRUE, G. (sept. 1953). Les antihistaminiques de synthèse. *Vie Médicale*, 819-25.

LANGLEY, J.N. (1921). The automatic nervous system. Cambridge.

LAPLANE, R. & BROCARD, H. (7 juil. 1937). Le rôle du sympathique dans la genèse des capillarites. *Soc. de Dermat. et Syph.*, 1638.

LERICHE, R. (1940). La chirurgie de la douleur. Masson, édit., Paris.

— (1945). Physiologie pathologique et traitement chirurgical des maladies artérielles de la vaso-motricité. Masson, édit., Paris.

MANWARING, CHILCOTE & HOSEPIAN (1923). Perméabilité capillaire dans l'anaphylaxie. *J. A. M. A.*, **80**, 303.

MARCOU, I. & Coll. (1938). Sur le rôle physiologique de l'histamine. *Presse Méd.*, **46**, 371-374.

MAURIAC, P. (14 janv. 1942). Le rôle essentiel du système nerveux végétatif en pathologie. *Presse Méd.*

— (1952). Regards sur le syndrome général d'adaptation. *Vie Médicale*, numéro spécial de décembre, 6-7.

— (1954). De Claude Bernard à Leriche, Selye, Reilly, Laborit. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, N° 10, 927-31.

MAURIC, DELBARRE & HOLTZER (1952). Inaptitude de l'hormone corticotrope hypophysaire et de la Cortisone à inhiber le développement de la réaction de Prausnitz-Kustner. *Sem. Hôp. de Paris*, N° 81, 3269.

MELLES, SIMON, A. & STAUB, A.M. (1937). Libération de substances antihistaminiques au cours de réactions allergiques provoquées par l'arsénobenzène chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, **125**, séance du 3 juillet.

MENKIN, V. (1951). Effects of cortisone on the mechanism of increased capillary permeability to trypan blue in inflammation. *Amer. Journ. Physiol.*, **166**, 509.

— (1951). Further studies on mechanism of increased capillary permeability in inflammation with the aid of cortisone and A.C.T.H. *Proc. of the Soc. for Experimental Biology and Med.*, **77**, 592.

— (1951). Cortisone and mechanism of increased capillary permeability in inflammation. *Federation Proc.*, **10**, 91.

— (1940). Effect of adrenal cortex extract of capillary permeability. *Amer. Journ. Physiol.*, **129**, 691.

— (1951). Effect of commercial Cortisone acetate suspension on capillary permeability. *Amer. Journ. Physiol.*, **164**, 294.

— (1947). New conception of inflammation. *Science*, 105, 2734, 538.

Menkin, V. (1953). Recent studien on repair and the mechanism of suppression by anti-inflammation steroids; the mechanism of inflammation (symposium), Montréal. Acta, édit., Montréal, 1953, 137.

Merceron, P.L. (1952). Contribution à l'étude du syndrome d'irritation. Etude expérimentale des irritations adventitielles de l'aorte abdominale. Thèse, Bordeaux.

Moon, V.H. & Coll. (1954). Effect of cortisone upon local capillary permeability. *Proc. of the Soc. for Exper. Biology and Med.*, N° 4, 598.

Muralt, A. (de) (1952). La conduction nerveuse. Aspect physico-chimique. Dans *Exposés annuels de Biochimie médicale*, **14**, 215-232.

Parrot, J.L. & Reuse, J. (1954). Rôle physiologique et physiopathologique de l'histamine. *Journ. Physiol. Paris*, **46**, 99-221.

Pasteur Vallery-Radot & Halpern, B.N. (1951). Thérapeutique des états allergiques. *Gaz. Méd. de France*, numéro spécial décembre, 23-25.

Pocidalo, J.J., Cathala, H.P., Himbert, J. & Tardieu (1952). Action sur l'excitabilité sympathique du chlorhydrate de diméthylamino - propyl - N - Chlorophénothiazine (4.560 R.P.). *C. R. Soc. Biol.*, **146**, 368-377.

Pocidalo, J.J. & Damoiseau, B. (1953). Embolie pulmonaire expérimentale. Inhibiteurs neuro-végétatifs. *Presse Méd.*, **61**, 1623-1627.

Pocoulé, A. (1937). Recherches sur l'histaminémie normale et pathologique. Thèse Paris.

Reilly, J., Rivalier, E., Compagnon, A. & Laplane, R. (1934). Hémorragies, lésions vasculaires et lymphatiques du tube digestif déterminées par l'injection péri-splanchnique de substances toxiques diverses. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 24.

Reilly, J. & Tournier, P. (7 juillet 1953). L'action de la chlorpromazine (4.560 R.P.) sur l'intoxication typhique expérimentale. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 385.

Robson, H.N. & Duthie, J.J.R., (1952). Further observations on capillary resistance and adrenocortical activity. *British Medical*, N° 4766, 994.

ROMANI, J.D. (1952). Les infiltrats à polynucléaires éosinophiles du tissu conjonctif au cours d'une agression aiguë au formol chez l'animal. *C. R. Soc. Biol.*, **146**, 33-38.

— (1952). Etude de l'action de la 17-Hydroxy-11-déhydrocorticostérone (cortisone) et de la désoxycorticostérone (Docs) sur le phénomène de migration intra-tissulaire des polynucléaires éosinophiles chez le rat et chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, **146**, 993.

— (10 mai 1953). L'action des substances ganglioplégiques au cours de la réaction d'alarme. Etude expérimentale. *Ouest Médical*, N° 9.

— (1954). Contribution à l'étude de l'action des corticoïdes antiphlogistiques sur la dynamique des processus inflammatoires. *Sem. Hôp. Paris*, N° 34, 2143.

SIGUIER, F., DAMOISEAU, B. & GUIOT, G. (1951). L'emploi des ganglioplégiques en neuro-chirurgie. Etude physiologique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, **69**, 1201-1209.

— (1953). Bilan actuel et perspectives d'avenir de la thérapeutique par les ganglioplégiques. *Sem. Hôp. Paris*, **71**, 3696-3706.

TARDIEU, G. (1954). Est-il bien certain que la méthode dénommée « Hibernation artificielle » soit supérieure à la simple thérapeutique neuroplégique ? *Presse Méd.*, **62**, 317-19.

— (1954). Faut-il opposer une thérapeutique neuroplégique aux accidents vasculaires des lésions nerveuses graves ? *Presse Méd.*, **62**, 139-41.

TAUBENHAUS, M. & AMROMIN, G.P. (1949). Influence of steroids hormones on granulation tissue. *Endocrinologie*, 44-4, 359.

TILLOSTON, F.W. (1952). Effecto de la Cortisona sobre el Fenomeno de Arthus en relacion al tiempo de sensibilizacion. *Rev. clin. Española*, **47**, 292.

UNGAR, G. (1937). Les substances histaminiques et la transmission chimique de l'influx nerveux. L'histaminergie normale et pathologique. Herman et Cie, édit., Paris.

Werle, E. & Effekeman, G. Zur Kenntis des Histaminstaffwechsels während der schwangerschaft. *Arch. Gynäk.*, **172**, 448-454.

White & Smithwick (1941). The automatic nervous system. 2d ed., New-York.

Yen, A.C. & Chang, H.C. (1933). Antihistamine activity of Whole Blood. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, New-York, **31**, 337-338.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 11

CHAPITRE PREMIER. — RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX 15

I. — Répercussions lésionnelles des irritations sous-adventitielles de l'aorte abdominale 16

II. — Les antihistaminiques de synthèse dans la prévention du syndrome réactionnel 19
1° Rôle du 3.554 R. P. 22
2° Rôle du 3.277 R. P. 25

III. — Rôle des neuroplégiques dans la prévention du syndrome réactionnel 26

IV. — Rôle de l'atropine dans la prévention du syndrome réactionnel 29

V. — Rôle de la cortisone dans la prévention du syndrome réactionnel 30

CHAPITRE II. — INTERPRÉTATION ET DISCUSSION DES RÉSULTATS. 33

CONCLUSIONS 43

BIBLIOGRAPHIE 45

Bordeaux. — Impr. E. DROUILLARD, 3, place de la Victoire.